

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re:

PCT Application:

No.PCT:

Inventor:

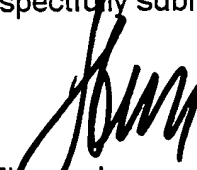
PCT/RU 2002/000 367
O. Epshteyn

Hon. Commissioner of
Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant(s) herewith claim(s) convention priority of the foreign patent application referred to in the Declaration of the present application. A priority document of such foreign application will be forwarded to the U.S. Patent Office by the International Bureau in Geneva.

Respectfully submitted,


I. Zhorovskiy
Agent of Applicant
Reg. No. 28,563

СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для коррекции патологических иммунных реакций, связанных с воспалительными, в том числе аутоиммунными, процессами.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известен способ лечения аутоиммунных заболеваний путем введения антител к различным цитокинам, регулирующим течение воспалительных процессов, в том числе аутоиммунного воспаления. При этом в качестве лекарственного средства используют антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) (см. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annual Reviews in Medicine. 2000;51:207-229.).

Однако получение данных препаратов технологически сложно, невозможно использование цельных гетерологичных антител (используют химерные антитела), а назначают препараты в относительно больших дозах (до 5 мг/кг веса). Терапевтический эффект таких препаратов основан на связывании (инактивации) цитокинов.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение направлено на создание препарата с иммуотропной активностью, преимущественно для лечения воспалительных, в том числе аутоиммунных, заболеваний, обеспечивающего противовоспалительный эффект не за счет связывания (инактивации) цитокина, а за счет модификации последнего. При этом новый препарат оказывает эффект, синергичный с эффектом цитокина.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что для коррекции патологических иммунных реакций используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, регулирующим течение воспалительных процессов, в том числе аутоиммунного воспаления, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом может быть использована смесь активированных форм антител к различным цитокинам, регулирующим течение воспалительного процесса.

Кроме того, в качестве лекарственного средства для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) используют активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного

последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют человеческий или гетерологичный фактор некроза опухоли альфа, в том числе рекомбинантный.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый иммуотропный фармакологический препарат, который характеризуется выраженной специфической фармакологической активностью. При этом противовоспалительный эффект, в отличие от действия антител в физиологических и/или терапевтических дозах, обусловлен не блокадой ФНО-а, а его модификацией (лекарственное средство оказывает синергичный ФНО-а эффект).

При этом наличие терапевтического эффекта у сверхмалых доз антител, активированных по гомеопатической технологии, а тем более – его однонаправленность с действием исходных антител – не следует из известного уровня знаний и выявлена автором.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат готовят преимущественно следующим образом.

Рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа, экспрессируемый в *Escherichia coli*, очищенный путем электрофореза и содержащий не менее 97% активной субстанции, используют в качестве иммуногена для иммунизации кроликов. Полученные иммунные поликлональные антитела очищают методом аффинной хроматографии с белком А.

Методика получения поликлональных иммунных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела к рекомбинантному фактору некроза опухоли альфа человека последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и

использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно, в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

Пример 1.

При изучении противовоспалительного действия активированных форм сверхмалых доз антител к ФНО-альфа у крыс вызывали иммунное воспаление полным адьювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, под плантарный апоневроз крысам-самцам. Поликлональные кроличьи антитела к крысиному ФНО-альфа в виде смеси гомеопатических разведений $C_{12}+C_{30}+C_{200}$, в растворе зондом *рег ос* ежедневно по 0,5 мл/крысу вводили начиная за сутки до инокуляции адьюванта в течение 15 суток (на протяжении всего развития воспалительного процесса). В качестве критерия оценки использовали выраженность гиперемии и отека правой и левой конечности, которые измерялись онкометрически в динамике каждые 2 дня.

При анализе данных о развитии отека воспаленной конечности выявлено, что препарат эффективно уменьшает выраженность отека при вторичной воспалительной реакции (появляющейся на 10 день): по сравнению с контролем на 50-80%.

Пример 2.

При изучении анальгетического действия активированных форм сверхмалых доз антител к провоспалительным цитокинам у крыс вызывали иммунное воспаление полным адьювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, под плантарный апоневроз крысам-самцам. Смесь поликлональных кроличьих антител к крысиному ФНО-альфа и крысиному интерлейкину 8 в виде гомеопатических разведений C_{30} , в растворе зондом *рег ос* ежедневно по 0,5 мл/крысу вводили начиная за сутки до инокуляции адьюванта в течение 15 суток (на протяжении всего развития воспалительного процесса).

Анальгетическое действие препарата на порог болевой чувствительности воспаленных тканей к действию болевых стимулов исследовали на модели "горячей пластины". Животных помещали на горячую пластину и регистрировали латентное время

нахождения на пластине до момента облизывания воспаленной конечности. Показатели регистрировали через 3 часа, 1 и 3 сутки после введения флоггена.

Введение смеси активированных антител к ФНО-альфа и интерлейкину 8 увеличивало время пребывания на горячей пластине на 1 и 3 сутки в 1.7 и 3.0 раза соответственно по сравнению с контролем (дистиллированная вода).

Пример 3.

Больной К., 57 лет, в течение 5 лет страдающий ревматоидным артритом (РА), класс III по функциональной классификации Американской Коллегии Ревматологов, был госпитализирован по поводу обострения заболевания. При поступлении: жалобы на лихорадку, значительное усиление утренней скованности и болей в пораженных суставах, их опухание. Объективно: температура 37.5°C, выраженная гиперемия и деформация лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставов, боль при пальпации. В анализе крови: СОЭ 35 мм/ч, ревматоидный фактор ++. В связи с плохой переносимостью нестероидных противовоспалительных средств назначено: моноклональные антитела к рекомбинантному человеческому фактору некроза опухоли альфа в смеси гомеопатических разведений C50, C200 и C1000 – по 1 таблетке 3 раза в день. Через 3 суток после начала лечения больной отметил значительное уменьшение болевого синдрома, температура тела снизилась до нормотермии. К 7 суткам лечения: сохраняется утренняя скованность, отмечавшаяся до госпитализации. Больной выписан на 14 сутки с клинико-лабораторной ремиссией. Рекомендован профилактический прием препарата по 1 таблетке через день. Через 2 месяца после выписки больному изменен класс III на класс II по функциональной классификации РА.

Пример 4.

Больная У., 67 лет, в течение 10 лет страдает правосторонним коксартрозом. Обратилась к врачу по поводу усиления ночных болей, болей при движении и уменьшения подвижности в суставе. Назначено: кроличьи антитела к рекомбинантному человеческому фактору некроза опухоли (ФНО) альфа в смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200 – в водном растворе – по 5 мл 3 раза в день. Через 3 дня после начала лечения больная отметила исчезновение ночных болей и болей при движении. На 7 сутки приема препарата подвижность в правом тазобедренном суставе вернулась к исходному уровню (до обострения). В результате курсового приема антител к ФНО-альфа в течение 2 месяцев при рентгенографическом исследовании выявлен регресс рентгенологических признаков коксартроза. Это сопровождалось увеличением амплитуды

пассивных и активных движений в суставе. В течение всего периода лечения больная отмечала отсутствие болей в суставе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ коррекции патологических иммунных реакций путем введения антител к цитокинам, характеризующийся тем, что используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, обуславливающим течение воспаления, в том числе аутоиммунного, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
2. Способ лечения по п.1, характеризующийся тем, что используют смесь активированных форм антител к различным цитокинам, обуславливающим течение воспалительного процесса.
3. Лекарственное средство для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а), характеризующееся тем, что содержит активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
4. Лекарственное средство по п.3, характеризующееся тем, что для получения антител используют человеческий или гетерологичный фактор некроза опухоли альфа, в том числе рекомбинантный.
5. Лекарственное средство по п.3 или 4, характеризующееся тем, что содержит смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

РЕФЕРАТ
СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Сущность изобретения заключается в том, что для коррекции патологических иммунных реакций используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, обуславливающим течение воспаления, в том числе аутоиммунного, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. При этом может быть использована смесь активированных форм антител к различным цитокинам, обуславливающим течение воспалительного процесса. Кроме того, в качестве лекарственного средства для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) используют активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии, предпочтительно в смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.